



Diagnosi e trattamento delle polmoniti associate al ventilatore (VAP)*

Ilana Porzecanski, MD; David L. Bowton, MD, FCCP

La polmonite associata al ventilatore (ventilator-associated pneumonia, VAP) è l'infezione nosocomiale più frequente in UTI. I pazienti che contraggono VAP hanno tassi di mortalità più elevati e ricoveri in UTI e in ospedale più prolungati. Dato che ci sono altre possibili cause di febbre, leucocitosi e infiltrati polmonari, i criteri diagnostici clinici sono eccessivamente sensibili nella diagnosi di VAP. L'utilizzo di colture quantitative di secrezioni broncopulmonari nell'algoritmo diagnostico determina un uso inferiore di antibiotici e probabilmente una mortalità inferiore. In merito alla diagnosi microbiologica, non è chiaro se l'uso di un particolare metodo di campionamento (broncoscopico o non broncoscopico), quando messo in cultura quantitativamente, sia associato con un miglioramento dell'outcome. È probabile che un ritardo nella somministrazione di antibioticoteraia adeguata sia collegato con un aumento della mortalità. Quindi, lo scopo della antibioticoteraia iniziale dovrebbe essere di fornire rapidamente una copertura antibiotica per tutti i patogeni probabili e poi di restringere o mirare lo spettro antibiotico basandosi sul risultato delle colture quantitative. Otto giorni di terapia antibiotica sembrano equivalenti a 15 giorni di terapia eccetto quando vengano trattati organismi Gram-negativi non fermentanti lattosio. In quest'ultima situazione, durate del trattamento più prolungate sembrano ridurre il rischio di ricaduta dopo sospensione della terapia antibiotica. Un approccio basato su linee-guida che utilizzino gli antibiogrammi locali dell'ospedale o dall'UTI può aumentare la probabilità che si usi un'antibioticoteraia iniziale adeguata e ridurre l'utilizzo globale di antibiotici e la pressione selettiva per microrganismi multifarmaco-resistenti che ne deriva.

(CHEST Edizione Italiana 2006; 3:66-73)

Parole chiave: antibiotici; farmacoterapia; diagnosi; polmonite nosocomiale; review; terapia; polmonite da ventilatore

Abbreviazioni: CPIS = punteggio clinico di infezione polmonare (clinical pulmonary infection score), MRSA= Stafilococco aureo meticillino-resistente; MDR = multifarmaco-resistenti; NNIS = Sistema Nazionale di Sorveglianza sulle Infezioni (National Nosocomial Infection Surveillance System); PSB = protected specimen brush; AT = aspirato tracheale; VAP = polmonite associata al ventilatore (ventilator associated pneumonia); UTI = Unità di Terapia Intensiva

*Dalla Section on Critical Care, Department of Anesthesiology, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, NC.

Dr. Bowton riceve un supporto da Theravance, Inc. and Parion Sciences, ed è consulente dello Speaker's Bureau for Wyeth Pharmaceuticals. Dr. Porzecanski non ha conflitti di interesse da dichiarare.

Manoscritto ricevuto l'1 febbraio 2006; revisione accettata il 30 marzo 2006.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).

Corrispondenza: David L. Bowton, MD, FCCP, Section on Critical Care, Department of Anesthesiology, Medical Center Blvd, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, NC 27157-1009; e-mail: dbowton@wfuwmc.edu

(CHEST 2006; 130:597-604)

La polmonite da ventilatore continua ad essere la più comune infezione nosocomiale in Unità di Terapia Intensiva (UTI), costituendo quasi un terzo del totale delle infezioni nosocomiali.¹⁻⁴ I pazienti che sviluppano VAP hanno un outcome peggiore e ricoveri più prolungati in UTI e in ospedale.^{1-3,5-7} Tra il 10 e il 20% dei pazienti che richiedono una ventilazione meccanica per più di 48 ore svilupperanno VAP, con incidenza di mortalità tra il 15 e il 50%.^{5,8,9} La VAP sembra essere un fattore di rischio indipendente di morte con un raddoppiamento del tasso di mortalità direttamente attribuibile alla VAP.⁸ Questo dato tuttavia non è uniforme e dipende dalla popolazione di pazienti e dall'organismo infettan-

te.^{5,10-12} La durata del ricovero in UTI dei pazienti con VAP è aumentata mediamente di 6,1 giorni, e l'aumento dei costi può arrivare fino a \$40.000 per paziente.⁸

DIAGNOSI

La valutazione del paziente con sospetta VAP dovrebbe iniziare con un'ampia anamnesi ed esame obiettivo^{2,13,14} e una radiografia del torace per determinare il grado di interessamento del parenchima e la presenza di eventuali complicanze quali un versamento pleurico o cavitazioni.^{3,15} Criteri spesso applicati per la diagnosi di VAP sono la presenza di un nuovo infiltrato sulla radiografia del torace con almeno due elementi tra: febbre superiore ai 38°C, leucocitosi o leucopenia, e secrezioni purulente.³ Un algoritmo diagnostico standardizzato, che utilizza dati clinici e microbiologici, viene utilizzato dal Sistema di Sorveglianza Nazionale sulle Infezioni Nosocomiali (National Nosocomial Infection Surveillance System, NNIS) per facilitare l'applicazione di criteri coerenti nel riportare la polmonite nosocomiale. Sono stati anche proposti il punteggio clinico di infezione polmonare (clinical pulmonary infection score, CPIS) (che usa dati microbiologici) o un CPIS modificato (che non usa dati microbiologici), per migliorare la concordanza di diagnosi tra clinici e ricercatori. Un CPIS > 6 è spesso considerato come compatibile con una diagnosi di polmonite.¹⁶ Le Tabelle 1 e 2 riportano sia i criteri NNIS che CPIS per la diagnosi di polmonite nosocomiale. La colonizzazione delle vie aeree nei pazienti intubati è frequente e la presenza di microrganismi potenzialmente patogeni nelle secrezioni tracheali, in assenza di correlati clinici non è suggestiva di VAP.¹⁷⁻¹⁹ Inol-

tre, ci sono altre cause comuni di febbre e infiltrati polmonari nei pazienti sottoposti a ventilazione meccanica e l'applicazione di questi soli criteri clinici porterà a diagnosi di VAP in un gran numero di pazienti che probabilmente non hanno la polmonite. Recentemente, Miller e coll.²⁰ hanno confrontato i criteri NNIS con il sospetto clinico confermato da colture quantitative del BAL in 292 pazienti traumatizzati. I criteri NNIS e l'identificazione clinica confermata dal BAL mostravano una simile incidenza di VAP, confermando l'utilità epidemiologica dei criteri NNIS. Tuttavia, se applicati ai singoli pazienti, utilizzando i risultati del BAL come criterio standard, i criteri NNIS avevano una sensibilità dell'84% e una specificità del 69%. Analogamente, il CPIS non ha dimostrato in modo consistente né un miglioramento nell'accuratezza diagnostica quando utilizzato come aggiunta nelle decisioni cliniche né riproducibilità del punteggio quando utilizzato come strumento di ricerca per classificare i pazienti.^{21,22}

Esami colturali non quantitativi di aspirati tracheali contengono spesso batteri quando non vi sono né evidenze cliniche né radiografiche di infezioni (falsi positivi) ed isolamenti che non possono essere confermati da altri metodi (campionamento broncoscopico o post-mortem).²³ Dal 40 al 60% dei pazienti che rispondono ai criteri clinici di VAP non avranno la conferma della diagnosi da parte di un metodo oggettivo alternativo come le colture quantitative dei campioni di protected specimen brush (PSB) o di BAL o di esami anatomopatologici di tessuto polmonare.^{23,24} Una metanalisi²⁵ di 23 studi sull'uso del BAL per la diagnosi di VAP ha riscontrato una sensibilità tra il 22 e il 93% (media \pm DS, 73 \pm 18%) e una specificità tra il 45 e il 100% (media 82 \pm 19%).

Soglie spesso applicate alle colture quantitative per

Tabella 1—Criteri clinici del NNIS per la diagnosi di polmonite*

Radiologici

Due o più radiografie seriali del torace con infiltrati o cavitazioni o consolidamenti di nuova insorgenza o progressivi e persistenti (una radiografia è sufficiente in pazienti senza malattie cardiopolmonari sottostanti)

Clinici

Uno dei seguenti:

Febbre > 38°C (> 100,4°F) senza altre cause riconosciute

Conta dei globuli bianchi < 4.000/ μ L o \geq 12.000/ μ L

Per adulti \geq 70 anni, alterazioni nello stato mentale senza altre cause riconosciute

E almeno due dei seguenti:

Nuova insorgenza di espettorato purulento o cambiamento nelle caratteristiche dell'espettorato o aumento nelle secrezioni respiratorie o nella necessità di aspirazione

Nuova insorgenza o peggioramento della tosse, dispnea o tachipnea

Rantoli o rumori respiratori bronchiali

Peggioramento dello scambio gassoso, aumentata necessità di ossigeno, aumentato supporto respiratorio

Microbiologia (opzionale)

Risultati positivi delle colture (uno): emocolture (non correlato ad altre origini), liquido pleurico, colture quantitative da BAL o PSB, cellule nel BAL contenenti batteri intracellulari \geq 5%

*Da Miller et al.²⁰

Tabella 2—Criteri clinici CPIS per la diagnosi di polmonite*

Variabili	Punti		
	0	1	2
Temperatura, °C	Da ≥ 36,1 a ≤ 38,4	Da ≥ 38,5 a ≤ 38,9	Da ≥ 39 a ≤ 36
Conta g. bianchi, /μL	Da ≥ 4.000 a ≤ 11.000	< 4.000 a > 11000	
Secrezioni:	Assenti	Presenti, non purulente	Presenti, purulente
PaO ₂ /frazione inspiratoria di ossigeno	> 240 o ARDS		≤ 240 e non ARDS
Radiografia del torace	Assenza di infiltrati	Infiltrati diffusi o irregolari "a chiazze"	Infiltrati localizzati
Microbiologia	Crescita scarsa o assente	Crescita moderata o intensa; aggiungere un punto per lo stesso microrganismo alla colorazione di Gram	

*Da Luyt et al.²¹

la diagnosi di VAP sono di 10³ cfu/mL per il PSB, 10⁴ cfu/ml per il BAL e 10⁵ cfu/ml o 10⁶ cfu/ml per gli aspirati tracheali. È importante riconoscere che ciascuna di queste soglie è un compromesso tra la sensibilità e le specificità e che nessuna soglia arbitraria dovrebbe essere utilizzata durante l'isolamento per le diagnosi.^{26,27} Comunque, il numero di batteri in coltura non è l'unica analisi delle secrezioni respiratorie che può essere utilizzata. Un esame delle secrezioni con colorazione di Gram può essere utile, specialmente nell'ottica di diminuire la probabilità di polmonite. Uno striscio con colorazione di Gram di un aspirato tracheale senza batteri o senza cellule infiammatorie in un paziente la cui terapia antibiotica non è stata cambiata negli ultimi tre giorni ha un valore predittivo negativo del 94% per la diagnosi di VAP.²⁸ In aggiunta, il medico deve tenere in considerazione l'influenza dell'adeguatezza del campione su ciascun test. Numerose variabili, compreso il volume di liquido di lavaggio utilizzato per ottenere il BAL e il precedente uso di antibiotici sono stati dimostrati in grado di influenzare l'accuratezza e specialmente la sensibilità delle tecniche di coltura quantitativa.²⁹ Risultati colturali falsamente negativi possono essere l'esito di una scadente tecnica di campionamento o della somministrazione di antibiotici nelle precedenti 24-72 ore.^{26,30,31} Quindi, tutti i campioni biologici dovrebbero idealmente essere ottenuti prima di intraprendere il trattamento antimicrobico. In pazienti con una probabilità clinica molto elevata di polmonite o in cui il rischio di non trattare adeguatamente l'infezione è elevato (esempio shock settico), bisognerebbe prendere in considerazione l'utilizzo di una soglia per le colture 10 volte inferiore al solito.^{26,31}

Mentre le emocolture hanno un impatto molto basso in pazienti con un sospetto di VAP, e molti pazienti non presenteranno versamento pleurico, le colture di questi siti normalmente sterili possono confermare la presenza o l'assenza di polmonite o di

infezione extrapolmonare.³² Quindi, per i pazienti bisognerebbe prendere in considerazione il prelievo di campioni ematici e la toracentesi diagnostica prima dell'inizio degli antibiotici ogni volta in cui è possibile.

Indipendentemente dalle metodiche utilizzate, la concordanza tra gli approcci o le tecniche diagnostiche è, al meglio, imperfetta.³³⁻³⁵ Poiché non c'è un "gold standard" per una diagnosi di VAP, non è in questo momento possibile sviluppare un algoritmo diagnostico basato sull'evidenza e universalmente applicabile.²⁹ Una discussione più rilevante rispetto a quale approccio diagnostico sia più accurato, è quale approccio diagnostico sia associato con il miglior outcome clinico. Fagon e coll.³⁶ hanno confrontato una strategia non invasiva che utilizzava colture qualitative di aspirati tracheali con una strategia di gestione invasiva che utilizzava un BAL quantitativo o campioni di PSB ottenuti broncoscopicamente, in uno studio clinico randomizzato prospettico che ha arruolato più di 200 pazienti in ciascun gruppo. Nel gruppo di gestione invasiva, si sono riscontrati significativamente meno morti a 14 giorni (16% contro 25%, p = 0,02) e un inferiore utilizzo di antibiotici (11,9 giorni liberi da antibiotici contro 7,7 giorni liberi da antibiotici, p = 0,001). Inoltre, se corretta per la gravità di malattia, anche la mortalità a 28 giorni era inferiore nel gruppo con strategia invasiva. È importante notare che i ricercatori hanno utilizzato risultati di colture quantitative ottenute invasivamente con una strategia che utilizzava risultati di colture qualitative di aspirati tracheali (AT). Comunque, la broncoscopia non è prontamente disponibile in molti centri e, anche quando lo è, può non essere rapidamente disponibile in tutti i momenti. Il campionamento broncoscopico è anche gravato da costi e rischi che sono più grandi di quelli associati con AT o BAL non-broncoscopico. I BAL broncoscopici messi in coltura quantitativamente e i prelievi di AT hanno dimostrato caratteristiche di prestazioni (sen-

sibilità, specificità, valore predittivo) simili ai campioni raccolti tramite broncoscopia in molti studi.³⁷⁻⁴⁰ Non vi sono stati studi prospettici controllati con potenza adeguata per confrontare gli outcome utilizzando campioni invasivi e non invasivi quando entrambi venivano messi in coltura quantitativamente. Tuttavia, piccoli studi prospettici e studi che utilizzavano l'appaiamento di casi suggeriscono che utilizzare aspirati tracheali messi in coltura quantitativamente o PSB o BAL messi in coltura quantitativamente fornisca un simile outcome per i pazienti.⁴¹⁻⁴³ La scelta finale della strategia utilizzata per diagnosticare la VAP sarà dipendente da considerazioni di esperti locali, dalla disponibilità di personale per svolgere la procedura, dal rischio percepito per il paziente, dall'esperienza e dal costo.^{36,44} In molti centri, che realizzano che la somministrazione di antibiotici può alterare i risultati di colture e che riconoscono che ritardi anche relativamente brevi nell'istituzione di una terapia antibiotica adeguata sono associati con un'aumentata mortalità,⁴⁵ l'immediata disponibilità di colture quantitative di aspirati tracheali o di BAL non-broncoscopici è un forte argomento in favore del loro uso.

TRATTAMENTO

L'immediata istituzione di una terapia antibiotica è un caposaldo nel trattamento della VAP. Ritardi anche relativamente brevi nella somministrazione di una terapia antibiotica adeguata sono associati con un'aumentata mortalità.^{36,45-47} Mentre molti autori hanno utilizzato i termini *adeguata* e *appropriata*, e *inadeguata* e *inappropriata* in modo intercambiabile, in questo articolo utilizzeremo i termini adeguato e inadeguato. Si definisce terapia antibiotica adeguata la somministrazione di almeno un antibiotico a una dose appropriata a cui i microrganismi isolati sono sensibili. Iregui e coll.⁴⁵ hanno trovato una mortalità più elevata in pazienti in cui la somministrazione di terapia antibiotica adeguata era ritardata (mortalità 69,7% contro 28,4%, $p = 0,001$). In

questo studio, il gruppo ritardato riceveva antibiotici circa 16 h più tardi rispetto al gruppo in cui non c'era ritardo ($28,6 \pm 58$ h contro $12,5 \pm 4,2$ h dal soddisfacimento dei criteri per la diagnosi di VAP, rispettivamente). Questo intervallo di tempo relativamente ristretto in cui un'adeguata terapia deve essere iniziata, può spiegare il riscontro che cambiare la terapia antimicrobica una volta che i risultati colturali sono disponibili, non riduce il modo apprezzabile l'eccesso di mortalità associato con una terapia iniziale inadeguata.⁴⁷⁻⁵⁰

La ragione più comune per cui la terapia antibiotica iniziale è inadeguata è che i patogeni responsabili sono resistenti agli antibiotici inizialmente prescritti.^{48,49} I patogeni resistenti agli antibiotici sono una causa sempre più frequente di tutte le polmoniti, ma specialmente di VAP. I patogeni farmaco-resistenti più frequentemente riportati in molti studi sono *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA), ma anche *Acinetobacter* sp. e *Klebsiella* sp. multiresistenti sono comuni in molti ospedali. Quindi, una volta che si è deciso di trattare un paziente per una VAP, la scelta degli antibiotici dovrebbe essere basata sui fattori di rischio per patogeni multi-resistenti (MDR) e sull'antibiogramma locale dell'ospedale.^{3,51} I fattori di rischio per organismi MDR sono elencati in Tabella 3, ma sembrano essere particolarmente importanti la durata della ventilazione meccanica (e dell'ospedalizzazione) e la precedente esposizione agli antibiotici.⁵² All'aumentare della durata dell'ospedalizzazione o della ventilazione meccanica, aumenta allo stesso modo la probabilità di infezione da organismi resistenti. Quindi, è frequente suddividere le VAP in "insorgenza precoce" e "insorgenza tardiva". La polmonite ad insorgenza precoce è spesso definita come quella che insorge al o prima del giorno 5, mentre la polmonite ad insorgenza tardiva insorge dopo. Mentre il rischio riportato di *Pseudomonas* e MRSA è associato in modo consistente con la durata dell'ospedalizzazione, è importante notare che più del 40% di VAP ad insorgenza precoce possono essere dovute a MRSA o *Pseudomonas*, e che questo può aumentare fino a più del 60% nelle VAP ad insorgenza tardiva.⁵³⁻⁵⁴ Quindi MRSA e *Pseudomonas* devono essere presi in considerazione in ciascun paziente con uno o più dei fattori di rischio in Tabella 3, indipendentemente dalla loro durata di ospedalizzazione.

Poiché una terapia antibiotica iniziale è tanto importante nel ridurre la mortalità da VAP, quando i pazienti sono a rischio di organismi MDR, la terapia iniziale dovrebbe essere ampia e provatamente efficace contro patogeni MDR, specialmente *P. aeruginosa* e MRSA, e adattata all'antibiogramma locale. Le attuali linee guida³ suggeriscono che questo richieda solitamente tre antibiotici: due farmaci di

Tabella 3—Fattori di rischio per patogeni MDR*

Antibiotici nei precedenti 90 giorni
Ospedalizzazione nei precedenti 90 giorni
Ospedalizzazione presente ≥ 5 giorni
Durata della ventilazione meccanica ≥ 7 giorni
Anamnesi positiva per frequenza regolare in un centro di terapia infusiva o dialisi
Ricovero in casa di cura
Terapia o malattia immunosoppressiva
Frequenza elevata di antibiotico-resistenza nella comunità o nella UTI

*Dall'American Thoracic Society³ e Trouillet et al.⁵²

classi diverse attive sullo *Pseudomonas* e un terzo per gli MRSA. Un regime empirico raccomandato per questi pazienti è: una cefalosporina anti-pseudomonas (cefepime, ceftazidime) e un carbapenemico anti-pseudomonas (imipenem, meropenem) o un β -lattamico/inibitore delle β -lattamasi (piperacillina/tazobactam) più un fluorochinolonico anti-pseudomonas (ciprofloxacina, levofloxacina) o un aminoglicosidico (amikacina, gentamicina, tobramicina) più linezolid o vancomicina.³ La scelta iniziale dei principi attivi dovrebbe anche tenere conto di quali antibiotici il paziente abbia ricevuto nelle 2 settimane precedenti, con l'attenzione a non ripetere la stessa classe di antimicrobici se possibile, dato che la recente esposizione ad un antibiotico può generare resistenze verso l'intera classe.^{55,56} In pazienti con sospetta VAP che non presentano fattori di rischio per patogeni MDR (Tabella 3), è appropriata una terapia antibiotica a spettro limitato. Gli antibiotici raccomandati sono i seguenti: ceftriaxone o un fluorochinolonico, o ampicillina/sulbactam o ertapenem.³ La scelta della terapia antibiotica è basata sui fattori di rischio del paziente, sulla recente esposizione a specifiche classi di antibiotici e sull'antibiogramma locale. Dal momento che i dati dei colturali microbiologici non saranno immediatamente disponibili, la scelta antibiotica iniziale sarà la stessa, indipendentemente dalla metodica diagnostica utilizzata (BAL, PBS, AT).

La terapia combinata per i Gram-negativi e in particolare per *Pseudomonas aeruginosa* è una pratica diffusa. Ragioni già citate di questo consistono nell'ottenere una sinergia e nel prevenire l'insorgenza di resistenza durante la terapia. Comunque, la sinergia antibiotica contro infezioni sostenute da *Pseudomonas* è un fenomeno *in vitro* e sembra associato con un miglioramento dell'outcome solo in pazienti neutropenici e nelle infezioni con batteriemia.^{3,57,58} Una recente metanalisi⁵⁹ di studi prospettici randomizzati di combinazione β -lattamico/aminoglicoside contro monoterapia con β -lattamici per pazienti settici (di cui 1200 dei 7586 pazienti inclusi avevano VAP) ha mostrato che non c'era beneficio nella terapia combinata nel trattamento di infezioni da *P. aeruginosa* in confronto con la monoterapia, mentre c'era una più elevata incidenza di nefrotossicità nel gruppo trattato con la combinazione di antibiotici. Inoltre, una metanalisi differente⁶⁰ di monoterapia verso terapia combinata ha evidenziato che la terapia combinata non riduceva la frequenza di insorgenza di microrganismi resistenti durante il trattamento. Quindi, il ruolo della terapia combinata è quello di aumentare la probabilità che eventuali patogeni MDR siano adeguatamente coperti dall'antibioticoterapia empirica iniziale.

I tre antibiotici possono non essere sempre neces-

sari per tutti i pazienti con fattori di rischio per patogeni MDR. Beardsley e coll.⁵³ hanno recentemente descritto un procedimento per analizzare i dati dell'antibiogramma locale e usare questi risultati per sviluppare linee guida istituzionali per il trattamento delle polmoniti nosocomiali. In questa analisi⁵³ di 111 pazienti con VAP con colture positive in una popolazione mista medica e chirurgica il microrganismo più comune (38% dei pazienti) era uno *stafilococco aureo*, di cui il 50% MRSA. La resistenza dei patogeni Gram negativi a piperacillina-tazobactam, cefepime o meropenem era infrequente prima del giorno 10. Quindi, in questo ospedale, per la VAP che insorgeva prima del giorno 10, la combinazione di o vancomicina e piperacillina-tazobactam o vancomicina e cefepime avrebbe assicurato una terapia adeguata nel 93% dei pazienti, diventando in questo modo il regime raccomandato in pazienti con polmonite che insorgesse prima del giorno 10. Dopo 10 giorni, venivano riscontrati molto più frequentemente organismi resistenti alla piperacillina-tazobactam, cefepime e meropenem e né la ciprofloxacina, né la gentamicina aggiungevano una copertura significativa su questi microrganismi resistenti. Di conseguenza, in pazienti ospedalizzati per più di 10 giorni, il regime suggerito di vancomicina e piperacillina-tazobactam o cefepime, e amikacina avrebbe assicurato una copertura adeguata nel 96% dei pazienti.

Un'analisi retrospettiva⁶¹ di due studi prospettici, randomizzati in doppio cieco che confrontavano linezolid e vancomicina per la VAP da gram-positivi ha mostrato che la terapia iniziale con linezolid era un predittore indipendente di guarigione clinica in pazienti con VAP causata da MRSA e che questi pazienti avevano una sopravvivenza significativamente maggiore di quelli trattati con vancomicina. Non è certo quale effetto possa aver avuto sui risultati la dose stabilita di vancomicina, relativamente bassa.

Nella gestione di qualsiasi infezione e in particolare della VAP, non è importante solamente che vengano scelti gli antibiotici appropriati, ma che siano somministrati in quantità adeguate e con gli intervalli appropriati. Il rischio di selezione di batteri resistenti sembra correlato sia alla durata eccessiva della antibioticoterapia sia ai dosaggi troppo bassi.^{62,63} Ovviamente, i dosaggi degli antibiotici possono dover essere adattati in pazienti con funzionalità renale o epatica alterata. I dosaggi possono necessitare di un adeguamento giornaliero e, in certe situazioni, di essere ri-dosati dopo alcune procedure come la dialisi. Nel trattamento della VAP, le dosi iniziali di antibiotico dovrebbero essere somministrate e.v., con una conversione alla terapia enterale nei pazienti che rispondono alla terapia, che hanno una funzionalità gastrointestinale conservata e il cui microrganismo eziologico è sensibile ad una sostanza

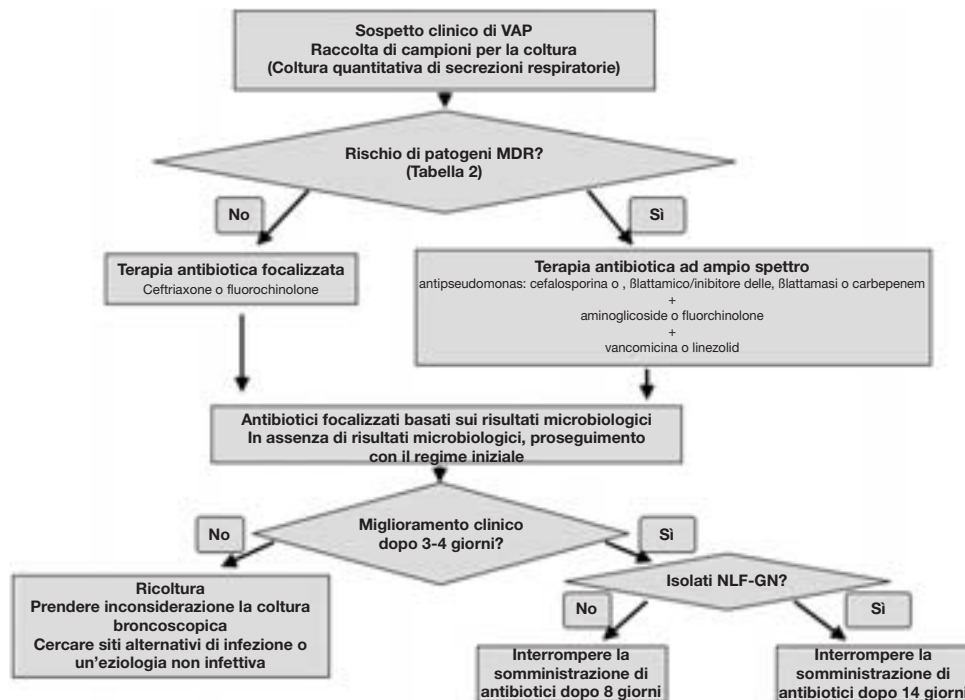


FIGURA 1. Algoritmo di trattamento della VAP. NLF-GN = bacilli Gram-negativi non-fermentanti-lattosio.

somministrata per os. I fluorochinoloni ed il linezolid sono ugualmente biodisponibili in formulazioni e.v. o enterali. È stato dimostrato che la transizione precoce da terapia e.v. a terapia orale con fluorochinoloni è sicura ed efficace.⁶⁴ Non ci sono abbastanza dati disponibili per determinare il ruolo degli antibiotici somministrati per aerosol o instillati localmente per il trattamento della VAP.³

In merito alla durata del trattamento, Chastre e coll.,⁶⁵ nel loro trial prospettico randomizzato hanno dimostrato che, tra i pazienti che avevano ricevuto una terapia antibiotica iniziale adeguata, con l'eccezione di pazienti con VAP sostenuta da batteri gram-negativi non fermentanti, si otteneva un'efficacia clinica analoga tra i regimi di trattamenti da 8 o 15 giorni, senza significative differenze di mortalità, giorni liberi da ventilatore e durata del ricovero in UTI. Tuttavia, i pazienti in cui la VAP era dovuta a *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter* avevano un rischio maggiore di re-infezione in seguito alla sospensione degli antibiotici quando trattati per 8 giorni. Dato che il gruppo con 8 giorni di trattamento aveva più giorni liberi da antibiotico, a meno che non siano isolati *P. Aeruginosa* o *Acinetobacter*, la terapia antibiotica dovrebbe essere sospesa dopo il giorno 8. Diversi studi^{36,66} hanno suggerito che in pazienti con sospetto clinico di VAP, ma in cui i risultati dei colturali del BAL o del PBS sono negativi a tre giorni e che stanno migliorando clinicamente, è possibile sospendere la terapia antibiotica senza ri-

schi. Non esistono dati simili per le colture quantitative degli AT, anche se gli autori di questo articolo ritengono che la sensibilità generalmente elevata di questo metodo rispetto al PBS e al BAL potrebbe consentire conclusioni analoghe. Ridurre opportunamente la durata della terapia e sospendere antibiotici non necessari è un aspetto importante nel ridurre l'esposizione non necessaria ad antibiotici nelle nostre UTI. Oltre a ridurre i costi associati agli antibiotici, potrebbe aiutare a ridurre la pressione selettiva di microrganismi resistenti nelle nostre UTI.

Il miglioramento clinico richiede abitualmente da 48 a 72 ore; quindi, a meno che il paziente non stia peggiorando clinicamente, gli antibiotici non dovrebbero essere modificati nel corso di questo periodo, a meno che il cambiamento non sia imposto dai dati microbiologici sulla sensibilità. In pazienti senza ARDS, il miglioramento dell'ossigenazione e la normalizzazione della temperatura avviene solitamente entro 3 giorni.⁶⁷⁻⁶⁹ Se non c'è una risposta clinica entro la terza giornata il paziente dovrebbe essere valutato per cause non infettive che simulino una polmonite, microrganismi MDR, infezioni extrapolmonari e per le complicanze della polmonite. Un riassunto di questo processo è riportato in Figura 1.

RIASSUNTO

Ci sono molti aspetti della diagnosi e della terapia della VAP che rimangono da chiarire. Comunque

una strategia, applicata sistematicamente, che persegua un intervento precoce con antibiotici ad ampio spettro basata sul rischio di patogeni MDR e che sia appropriata per l'antibiogramma locale può migliorare l'outcome. Questa strategia comprende anche colture quantitative di secrezioni respiratorie, de-escalation della terapia antibiotica una volta che i risultati delle colture siano disponibili e sospensione degli antibiotici dopo 8 giorni di trattamento per i pazienti che non abbiano *Pseudomonas* o *Acinetobacter* come agente causale.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Rello J, Ollendorf DA, Oster G, et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 2002; 122:2115–2121
- 2 Chastre J, Fagon J-Y. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:867–903
- 3 American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:388–416
- 4 Eggimann P, Hugonnet S, Sax H, et al. Ventilator-associated pneumonia: caveats for benchmarking. *Intensive Care Med* 2003; 29:2086–2089
- 5 Nseir S, Di Pompeo C, Soubrier S, et al. Impact of ventilator-associated pneumonia on outcome in patients with COPD. *Chest* 2005; 128:1650–1656
- 6 Warren DK, Shukla SJ, Olsen MA, et al. Outcome and attributable cost of ventilator-associated pneumonia among intensive care unit patients in a suburban medical center. *Crit Care Med* 2003; 31:1312–1317
- 7 Craven DE, De Rosa FG, Thornton D. Nosocomial pneumonia: emerging concepts in diagnosis, management, and prophylaxis. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8:421–429
- 8 Safdar N, Dezfulian C, Collard HR, et al. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. *Crit Care Med* 2005; 33:2184–2193
- 9 Bregeon F, Papazian L, Visconti A, et al. Relationship of microbiologic diagnostic criteria to morbidity and mortality in patients with ventilator-associated pneumonia. *JAMA* 1997; 277:655–662
- 10 Bregeon F, Ciais V, Carret V, et al. Is ventilator-associated pneumonia an independent risk factor for death? *Anesthesiology* 2001; 94:554–560
- 11 Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, et al. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1249–1256
- 12 Fagon J, Chastre J, Vuagnat A, et al. Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units. *JAMA* 1996; 275:866–869
- 13 Fridkin SK, Gaynes RP. Antimicrobial resistance in intensive care units. *Clin Chest Med* 1999; 20:303–316
- 14 Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, et al. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States: National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med* 1999; 27:887–892
- 15 Wunderink RG, Woldenberg LS, Zeiss J, et al. The radiologic diagnosis of autopsy-proven ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1992; 101:458–463
- 16 Fartoukh M, Maitre B, Honore S, et al. Diagnosing pneumonia during mechanical ventilation: the clinical pulmonary infection score revisited. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:173–179
- 17 Niederman MS. Gram-negative colonization of the respiratory tract: pathogenesis and clinical consequences. *Semin Respir Infect* 1990; 5:173–184
- 18 Nseir S, Di Pompeo C, Pronnier P, et al. Nosocomial tracheobronchitis in mechanically ventilated patients: incidence, aetiology and outcome. *Eur Respir J* 2002; 20:1483–1489
- 19 Diaz E, Rodriguez AH, Rello J. Ventilator-associated pneumonia: issues related to the artificial airway. *Respir Care* 2005; 50:900–906
- 20 Miller PR, Johnson JC, III, Karchmer T, et al. National nosocomial infection surveillance system: from benchmark to bedside in trauma patients. *J Trauma* 2006; 60:98–103
- 21 Luyt C-E, Chastre J, Fagon J-Y. Value of the clinical pulmonary infection score for the identification and management of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2004; 30:844–852
- 22 Schurink CAM, Van Nieuwenhoven CA, Jacobs JA, et al. Clinical pulmonary infection score for ventilator-associated pneumonia: accuracy and inter-observer variability. *Intensive Care Med* 2004; 30:217–224
- 23 Fagon J, Chastre J, Hance AJ, et al. Detection of nosocomial lung infection in ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:110–116
- 24 Jourdain B, Novara A, Joly-Guillou ML, et al. Role of quantitative cultures of endotracheal aspirates in the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:241–246
- 25 Torres A, El-Ebiary M. Bronchoscopic BAL in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000; 117:198S–202S
- 26 Baker AM, Bowton DL, Haponik EF. Decision making in nosocomial pneumonia: an analytic approach to the interpretation of quantitative bronchoscopic cultures. *Chest* 1995; 107:85–95
- 27 Fàbregas N, Ewig S, Torres A, et al. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax* 1999; 54:867–873
- 28 Blot F, Raynard B, Chachaty E, et al. Value of Gram stain examination of lower respiratory tract secretions for early diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1731–1737
- 29 Michaud S, Suzuki S, Harbarth S. Effect of design-related bias in studies of diagnostic tests for ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1320–1325
- 30 Miller PR, Meredith JW, Chang MC. Optimal threshold for diagnosis of ventilator-associated pneumonia using bronchoalveolar lavage. *J Trauma* 2003; 55:263–268
- 31 Souweine B, Veber B, Bedos JP, et al. Diagnostic accuracy of protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in nosocomial pneumonia: impact of previous antimicrobial treatments. *Crit Care Med* 1998; 26:236–244
- 32 Luna CM, Videla A, Matterna J, et al. Blood cultures have limited value in predicting severity of illness and as a diagnostic tool in ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1999; 116:1075–1084
- 33 Kirtland SH, Corley DE, Winterbauer RH, et al. The diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a comparison of histologic, microbiologic, and clinical criteria. *Chest* 1997; 112:445–457

- 34 Padro L, Gonzalez J, Torres A, et al. Diagnostic accuracy of bronchoscopic techniques in pulmonary infections acquired during mechanical ventilation: comparison with postmortem pulmonary biopsy [abstract]. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:A109
- 35 Marquette CH, Copin MC, Wallet F, et al. Diagnostic tests for pneumonia in ventilated patients: prospective evaluation of diagnostic accuracy using histology as a diagnostic gold standard. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1878–1888
- 36 Fagon J-Y, Chastre J, Wolff M, et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2000; 132: 621–630
- 37 Brun-Buisson C, Fartoukh M, Lechapt E, et al. Contribution of blinded, protected quantitative specimens to the diagnostic and therapeutic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2005; 128:533–544
- 38 Elatrous S, Boukef R, Besbes LO, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: agreement between quantitative cultures of endotracheal aspiration and plugged telescoping catheter. *Intensive Care Med* 2004; 30:853–858
- 39 Wu CL, Yang DI, Wang NY, et al. Quantitative culture of endotracheal aspirates in the diagnosis of ventilator associated pneumonia in patients with treatment failure. *Chest* 2002; 122:662–668
- 40 Papazian L, Thomas P, Garbe L, et al. Bronchoscopic or blind sampling techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1982–1991
- 41 Sanchez-Nieto JM, Torres A, Garcia-Cordoba F, et al. Impact of invasive and noninvasive quantitative culture sampling on outcome of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:371–376
- 42 Ruiz M, Torres A, Ewig S, et al. Noninvasive versus invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia: evaluation of outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:119–125
- 43 Sole VJ, Fernandez JA, Benitez AB, et al. Impact of quantitative invasive diagnostic techniques in the management and outcome of mechanically ventilated patients with suspected pneumonia. *Crit Care Med* 2000; 28:2737–2741
- 44 Torres A, Ewig S. Diagnosing ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 2004; 350:433–435
- 45 Iregui M, Ward S, Sherman G, et al. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic therapy. *Chest* 2002; 122:262–268
- 46 Kollef MH, Sherman G, Ward S, et al. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999; 115:462–474
- 47 Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997; 111:676–685
- 48 Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit: ICU-Acquired Pneumonia Study Group. *Intensive Care Med* 1996; 22:387–394
- 49 Kollef MH, Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes. *Chest* 1998; 113:412–420
- 50 Rello J, Gallego M, Mariscal D, et al. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:196–200
- 51 Rello J, Sa-Borges M, Correa H, et al. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:608–613
- 52 Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:531–539
- 53 Beardsley JR, Williamson JC, Johnson JW, et al. Using local microbiologic data to develop institutional-specific guidelines for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Chest* 2006 (in press)
- 54 Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, et al. A comparative analysis of patients with early-onset vs late-onset nosocomial pneumonia in the ICU setting. *Chest* 2000; 117:1434–1442
- 55 Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, et al. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2001; 29:1109–1115
- 56 Trouillet JL, Vuagnat A, Combes A, et al. *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: comparison of episodes due to piperacillin-resistant versus piperacillin-susceptible organisms. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1047–1054
- 57 Hilf M, Yu VL, Sharp J, et al. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients. *Am J Med* 1989; 87:540–546
- 58 Fowler RA, Flavin KE, Barr J, et al. Variability in antibiotic prescribing patterns and outcomes in patients with clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2003; 123: 835–844
- 59 Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, et al. β -Lactam monotherapy versus β -lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2004; 328:668–672
- 60 Bliziotis IA, Samonis G, Vardakas KZ, et al. Effect of aminoglycoside and β -lactam combination therapy versus β -lactam monotherapy on the emergence of antimicrobial resistance: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis* 2005; 41:149–158
- 61 Kollef MH, Rello J, Cammarata S, et al. Clinical cure and survival in Gram-positive ventilator-associated pneumonia: retrospective analysis of two double-blind studies comparing linezolid with vancomycin. *Intensive Care Med* 2004; 30: 388–394
- 62 Odenholt I, Gustafsson I, Lowdin E, et al. Suboptimal antibiotic dosage as a risk factor for selection of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: *in vitro* kinetic model. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:518–523
- 63 Guillemot D, Carbon C, Balkau B, et al. Low dosage and long treatment duration of β -lactam: risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *JAMA* 1998; 279:365–370
- 64 Paladino JA. Pharmacoeconomic comparison of sequential IV/oral ciprofloxacin versus ceftazidime in the treatment of nosocomial pneumonia. *Can J Hosp Pharm* 1995; 48:276–283
- 65 Chastre J, Wolff M, Fagon J-Y, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults. *JAMA* 2003; 290:2588–2598
- 66 Kollef MH, Kollef KE. Antibiotic utilization and outcomes for patients with clinically suspected ventilator-associated pneumonia and negative quantitative BAL culture results. *Chest* 2005; 128:2706–2713
- 67 Vidaur L, Gualis B, Rodriguez A, et al. Clinical resolution in patients with suspicion of ventilator-associated pneumonia: a cohort study comparing patients with and without acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2005; 33:1248–1253
- 68 Luna CM, Blanzaco D, Niederman MS, et al. Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early predictor of outcome. *Crit Care Med* 2003; 31:676–682
- 69 Dennessen PJW, van der Ven AJAM, Kessels AGH, et al. Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1371–1375
- 70 Meduri GU, Mauldin GL, Wunderink RG, et al. Causes of fever and pulmonary densities in patients with clinical manifestations of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1994; 106:221–235